

En jämförande studie av normalt ERG-svar hos tre olika hundraser

Emma Lindblad

**Handledare: Prof. Kristina Narfström
University of Missouri**

**Biträdande handledare: Leg.vet. Karin Hultin Jäderlund
Inst. för kliniska vetenskaper, SLU**

**Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet**

**Examensarbete
ISSN 1652-8697
Uppsala 2009**

2009:13

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	3
SUMMARY	4
INLEDNING.....	5
Retinafysiologi.....	5
Grunder till elektroretinografi.....	6
Syfte	8
MATERIAL OCH METODER	9
Djurgrupp.....	9
Mätningarnas utförande.....	10
Utrustning för stimulering och registrering.....	10
Insamling och utvärdering av resultat	12
RESULTAT	12
Rasindeld översikt	12
Labrador Retriver.....	12
Engelsk Springer Spaniel	13
Chinese Crested Dog.....	14
Kurvformer	14
Amplitud- och implicitidsöversikt	15
b-vågsamplitud	15
b-våg implicitid	17
a-vågs amplitud.....	19
a-vågs implicitid	21
DISKUSSION.....	23
SLUTSATS.....	24
TACK	24
LITTERATURFÖRTECKNING.....	24
KÄLLHÄNVISNING INTERNET.....	26

SAMMANFATTNING

Syftet med föreliggande studie var att jämföra elektroretinografi-svaret (ERG-svaret) under standardiserade förhållanden från tre olika hundraser för att se vilka likheter respektive olikheter som föreligger mellan dessa. Man har funnit att friska hundar inom olika raser men också bland hundar vid olika åldrar inom samma ras kan ha olika utseende på sina ERG-kurvor. Detta orsakar problem vid bedömningen av vad som är normalt och vad som är onormalt. Av denna anledning är det viktigt att ta reda på normalvärden för varje ras och åldersgrupp.

Elektroretinografi-svaret varierar kraftigt beroende på en mängd olika faktorer såsom om ögat är adapterat till ljus eller mörker före undersökningens början, våglängden, intensiteten och durationen av det ljusstimulus som används, typ av sedering eller narkos samt ERG-apparaturen som används. Dessa felkällor kan minimeras vid jämförande studier genom att använda ett förbestämt protokoll, samma ERG-apparat samt samma typ av sedering alternativt narkos för de djur som undersöks. Det finns också art-, ras- och åldersrelaterade skillnader i ERG-parametrar så jämförelser bör alltid göras med djur av samma ras och åldersgrupp.

Vid studien har vi valt att undersöka hundar inom raserna Labrador Retriever (LR), Engelsk Springer Spaniel (ESS) och Chinese Crested Dog (CCD). Anledningen till att vi valde just dessa tre raser är att inom alla dessa raser finns problem med ärftliga näthinnesjukdomar såsom Progressiv Retinal Atrofi (PRA) inom rasen.

Resultaten från föreliggande studie visar att ERG-svar från dessa olika raser skiljer sig åt på ett markant sätt. Det går således inte att jämföra ett ERG-svar från en ras med ett ERG-svar från en annan ras trots att man använder samma typ av protokoll, sedering och ERG-apparat. Både a- och b-vågsamplituderna skiljer sig kraftigt åt mellan raserna. Vad gäller implicititiderna är de relativt lika mellan raserna men med tanke på att amplituderna skiljer sig så mycket som de gör är det ändå inte möjligt att jämföra ERG-svar från olika raser med varandra.

SUMMARY

The purpose of this study was to compare normal electroretinographies (ERGs) from three different canine breeds in order to evaluate if there were any marked similarities or differences between these breeds as to ERG responses. It is known that healthy dogs from different breeds but also dogs within the same breed but in different age categories may have different appearances of their ERG responses. This may be a problem when evaluating if an ERG is normal or not from a dog within a breed not previously examined. Because of this it is important to obtain normal values for each breed and age group in order to be able to use these for later comparisons of ERGs obtained from individuals affected with various retinal diseases.

In this study we have chosen to examine dogs within the three breeds: Labrador Retriever (LR), English Springer Spaniel (ESS) and Chinese Crested Dog (CCD). All of these breeds may be affected with hereditary retinal diseases such as Progressive Retinal Atrophy (PRA).

It is possible that ERG-responses vary due to a number of different factors. Some of these are: the wavelength, the intensity and the duration of the light stimulus used, the sedative or anaesthetic agent used, the ERG equipment used and if the eye is dark adapted or light adapted before the examination starts. Variations in results and errors can be minimized by using a fixed protocol, the same ERG-equipment and the same kind of sedation or anaesthesia every time. Even though the same techniques are used there are differences in regards to various species, breeds and age-groups and comparisons should therefore always be done with normal animals of the same species, breed and age-group if possible.

The results of the present study show that the ERG responses from different breeds do differ markedly. Therefore, it is not possible to compare a response from one breed to another even though the same kind of protocol, ERG equipment and sedation is used. Both a- and the b-wave amplitudes differ substantially between the different breeds. The implicit time of the ERG a- and b-waves is relatively similar between the breeds but due to differences in amplitudes it is still not possible to compare a response from one breed to another.

INLEDNING

Retinafysiologi

Näthinnan är en komplex fotosensorisk struktur som består av tio olika lager: 1. pigmentepitelet, 2. fotoreceptorerna (stavarna och tapparnas inre och yttre segment) 3. yttre gränsmembranet (Müllercell processer) 4. yttre nukleära skiktet (cellkärnor från fotoreceptorer) 5. yttre plexiforma skiktet, 6. inre nukleära skiktet (cellkärnor från Müller, amakrin-, bipolar och horisontalceller) 7. inre plexiforma skiktet 8. gangliecellsskiktet 9. nervfiberskiktet (gangliecellernas axoner) och 10. inre gränsmembranet (Müllercell processer). Man brukar indela näthinnan i 2 huvudskikt: neuroretina och retinas pigmentepitel. Den del av retina som kallas neuroretina består av fotoreceptorer, horisontalceller, bipolarceller, amakrinceller, interplexiforma celler och ganglieceller (Gelatt, 2007, Narfström, 2008).

De yttre cellerna i neuroretina är fotoreceptorerna, vilka delas in i två kategorier: stavar och tappar. Stavar och tappar skiljer sig från varandra i funktion, morfologi och utbredning i näthinnan. Funktionellt karaktäriseras tapparna av hög upplösning av detaljer, snabbt svar, färgseende och låg sensitivitet vid små förändringar i ljusintensitet. Stavarna karaktäriseras av dålig upplösning och inget färgupptag men de är extremt känsliga för förändringar i ljusintensitet och uppfattande av rörelser. De svarar på ett förhållandevis långsamt sätt. Således är tapparna särskilt lämpliga för seende i dagsljus (fotopiska förhållanden) och stavarna framförallt lämpliga för seende i mörker (skotopiska förhållanden) (Lam, 2005).

Morfologiskt kan fotoreceptorerna delas i fyra huvuddelar:

1. Det yttre segmentet
2. Det inre segmentet
3. Kärnan
4. Den synaptiska terminalen

Det är i det yttre segmentet som fototransduktionen äger rum. Fototransduktion kallas den process i vilken ljus konverteras till en neural signal. Fotoreceptorer är unika på det sättet att de är depolariserade i vilostadiet, med andra ord i mörker. Denna depolarisering gör att det blir en potentialskillnad över ytmembranet där insidan av cellen är mer negativ än utsidan. Denna membranpotential uppkommer som ett resultat av selektiv permeabilitet för kaliumjoner i membranet samt skillnaden i koncentration av joner där den intracellulära koncentrationen av kaliumjoner är högre än den extracellulära och det motsatta vad gäller natriumjonerna. Dessa jongradienter vidhålls genom natrium-kalium-pumpen som drivs av adenosintrifosfat (ATP). Denna pump finns i det inre segmentet där mitokondrierna, som tillverkar ATP, också finns. I mörker är kanalerna i det yttre segmentets membran öppna vilket tillåter passage av katjoner vilka vandrar ner längs en elektrokemisk gradient. På detta sätt hålls cellen relativt depolariserad. Membranen i det inre segmentet har kanaler som selektivt endast tillåter passage av kaliumjoner. Absorption av ljus gör att kanalerna i det yttre segmentet stängs

vilket leder till att syncellen hyperpolariserar vilket leder till att insidan av cellen bli mer negativ i jämförelse med utsidan (Gelatt, 2007, Narfström, 2008, Normann, 1991).

Den spänningsändring man får som svar i en tapp vid kort ljusstimulering är ett kontinuerligt ökande, till en viss nivå, när ljusintensiteten ökar. När ljuset blir starkare mätas svaret och vidare ökning av ljusintensiteten ger endast ökad duration av svaret. Från stavarna får man ett liknande men långsammare svar. Den tillfälliga minskning i cirkulerande spänning som erhålls när jonkanalerna i det yttre segmentet stängs ger upphov till den första delen av a-vågen i ett elektroretinografi (ERG) (Narfström, 2008).

Grunder till elektroretinografi

Elektroretinografi är en objektiv undersökningsteknik för utvärdering av näthinnans funktion. Tekniken möjliggör observation av skillnader i elektriska potentialer som uppkommer när ögat stimuleras med ljus (Yanase et al, 1996). Dessa skillnader speglar svaret från ett flertal olika klasser av celler som finns i retina. Den elektriska potentialen är helt beroende av funktionen av de retinala fotoreceptorerna (Komáromy et al, 2002, Robson & Frishman, 1998).

Potentialen kan mätas icke-invasivt med hjälp av en aktiv elektrod, som vanligtvis placeras i kontakt med hornhinnan (Komáromy et al, 2002). Det stimulus som man använder för att aktivera retina är antingen en mer eller mindre lång ljuspuls eller snabbt blinkande ljus, sk. flicker. I vissa protokoll använder man sig av båda typerna av ljus. Beroende på vad man vill undersöka används olika typer av protokoll. En typ av protokoll används för att utvärdera huruvida man har en fungerande näthinna eller inte t.ex. inför en kataraktoperation medan andra protokoll är mer sofistikerade och används t.ex. för att utvärdera det specifika svaret från stavar och tappar. Det är den sistnämnda typen som används bland annat vid tidig diagnostisering av ärftliga retinala sjukdomar (Narfström et al, 2002).

Vid ERG-mätning på hund är sedermera oftast nödvändigt för att förebygga risken för muskelryckningar vilket kan ge störningar och därmed icke tolkningsbara ERG-svar. Det är också till fördel eftersom det minskar stresspåverkan hos djuret som ska undersökas samt tillåter den undersökande veterinären att placera elektroden på ett korrekt sätt (Komáromy et al, 2002, Yu et al, 2007).

Den erhållna potentialen representerar differensen i volt mellan den aktiva elektroden och referenselektroden (Komáromy et al, 2002). Den initiala delen av kurvan är negativ och utgörs av a-vågen. Denna följs av den positiva b-vågen som oftast är högre än a-vågen och som varar längre (se figur 1) (Dawson & Kommonen, 1995).

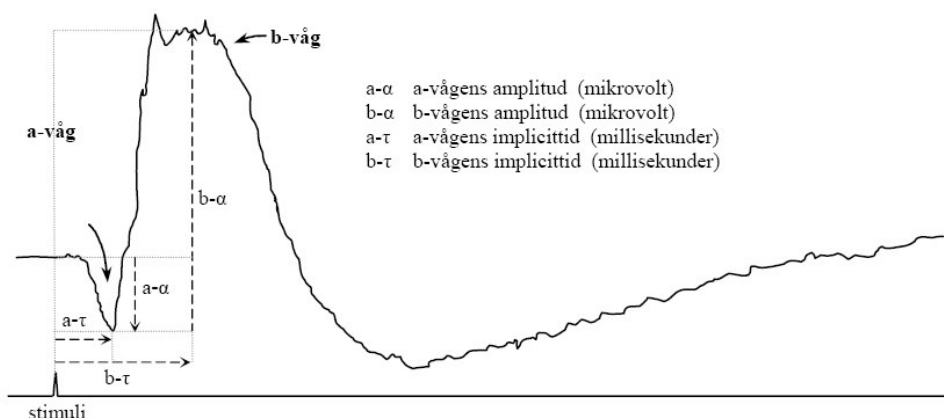
- a-vågen avspeglar hyperpolariseringen av fotoreceptorerna vilken orsakas av stängning av natrium-kalium-kanalerna i cellmembranet. Hyperpolariseringen i sin tur aktiverar frisättning av neurotransmittorer vilket aktiverar de bipolära cellerna.

- b-vågen är direkt relaterad till de bipolära cellernas aktivitet.

På många hundar kan också en c-våg påvisas. c-vågen är ett resultat av hyperpolarisering av pigmentepitelet. Registrering av c-vågen kräver mer forskningsinriktad apparatur, vilket normalt inte används för kliniskt bruk (Narfström, Nilsson & Andersson, 1985).

Stavarna fungerar huvudsakligen under mörka förhållanden och tapparna främst under ljusa förhållanden. Elektroretinografikurvor representerar därför olika kombinationer av stav- och tappaktivitet beroende på bakgrundsljus och/eller ljusstimulus. Därför är det av stor vikt att använda ett standardiserat protokoll för att erhålla meningsfull information från en ERG-undersökning (Narfström et al, 2002).

Vågformen på ERGt tillsammans med amplituden (i mikrovolt) och implicittiden (i millisekunder) för a- och b-vågorna är det som vanligast används vid utvärdering av ERG i kliniskt syfte (Marmor, 2004). Implicittiden är tiden som passerar mellan ett stimulus och den maximala amplituden, antingen positiv eller negativ, på den vågdel man mäter. Amplituden för a-vågen mäts från baslinjen till maximala utslaget (botten) av a-vågen medan amplituden för b-vågen mäts från botten av a-vågen till det maximala utslaget (toppen) av b-vågen (Gouras, 1970).



Figur 1. En ERG-kurva från ett mörkeradapterat normalt hundöga som svar på ett starkt ljusstimulus. Illustrationen hämtad från examensarbete; Bäckström, 2005.

Vid mörkeradaptation ökar ERG-svaret i förhållande till hur länge djuret har varit i mörkret eftersom mängden rhodopsin i fotoreceptorernas yttersegment ökar med tiden i mörker. "Rena" stavsvaret i samband med ERG är långsamma och har en relativt låg amplitud när ögat stimuleras av ljus med låg ljusintensitet; endast en b-våg erhålls då. Det blandade ERG-svar som man får från både stavar och tappar är högre i amplitud när man använder ett ljusstimuli med högre intensitet; då fås både en a- och en b-våg.

Vid ljusadaptation sker en blekning av rhodopsinet i fotoreceptorerna, vilket leder till en minskad känslighet hos stavarna. Det är då tapparna som initierar fotosvaret. Det fotopiska ERG-svaret är snabbare och lägre än under skotopiska förhållanden. Vid specifikt tapp-ERG, som består av enstaka ljusstimuleringar

med kraftigt ljus och fotopiska flicker-ERG, utvärderas tapparnas och inre retinas funktion; vid det fotopiska tappsvaret ses både a- och b-vågor men vid flickersvar erhålls endast b-vågor där antalet är beroende av ljuspulsfrekvensen hos stimuli.

Elektroretinografi är en värdefull klinisk diagnostisk metod som används för att utvärdera retinas funktion. De huvudsakliga användningsområdena för ERG inom djursjukvården är att kunna skilja retinal degeneration från plötslig blindhet av annan anledning, tidigt kunna diagnostisera generaliserad progressiv retinal atrofi samt vid preoperativ utvärdering av retinas funktion före kataraktoperation. Ärftliga retinala sjukdomar förekommer hos över 100 hundraser (Petersen-Jones, 2000). Vid Progressiv Retinal Atrofi (PRA) av typ prcd, vilket är en specifik typ av PRA som har visats vara ärftlig hos ca 20 hundraser (www.optigen.com), ser man förändringar på ERG långt tidigare än man ser kliniska symtom (Ofri, 2002). Sänkta a- och/eller b-vågsamplituder kan då ses, liksom förlångsammad b-vågsimplicitid. Stavarna har oftast också en oförmåga att mörkeradaptera på ett normalt sätt. Eftersom det inte finns någon behandling för PRA kan man tycka att det är irrelevant huruvida vid vilken ålder eller i vilket stadium som sjukdomen upptäcks. Det är dock viktigt att komma ihåg att tidig diagnos är ett viktigt redskap i att försöka utrota denna typ av ärftlig sjukdom genom avel (Ofri, 2002).

Elektroretinografi är inte ett mått på synförmåga utan ett mått på funktionen av hela yttre retina inklusive pigmentepitelskiktet. Små och/eller fokala förändringar på retina är därför svåra att upptäcka med hjälp av ERG (Severin, 1983).

Det finns en mängd olika faktorer som påverkar ett ERG-svar vilket är viktigt att vara medveten om när man använder ERG som diagnostisk metod. Störningar, såsom elektriska störningar eller muskelryckningar, kan påverka ERG-svaret så att detta blir svårt att tolka. Störningar kan också likna elektrofysiologiska förändringar som man får i samband med vissa sjukdomar (Komáromy et al, 2002) vilket kan leda till felaktig diagnostisering. Ögats adaptation till mörker före undersökningens början, ljusets våglängd, intensitet, durationen av ljusstimulus samt typ av sedering är potentiella felkällor som går att undvika genom att använda ett förbestämt protokoll (se figur 2). Det finns även art-, ras- och åldersrelaterade skillnader i ERG-parametrar och det är därför av stor vikt att jämförelser alltid görs med ett djur av samma ras och åldersgrupp när man bedömer huruvida ett ERG är normalt eller inte (Komáromy et al, 2002).

I dagsläget är det vanligast att diagnostisera PRA genom en fullständig oftalmologisk undersökning. Vid en undersökning av retina med hjälp av indirekt oftalmoskop kan en rutinerad veterinär upptäcka de senare stadierna av PRA. Dessvärre kan man inte upptäcka de tidiga förändringarna vid den här typen av undersökning och eftersom åldern när sjukdomen kan debutera varierar mellan olika hundar rekommenderar man att göra den här typen av undersökning årligen på avelshundar inom de affekterade raserna (www.caninegeneticdiseases.net).

Syfte

Det finns ett visst behov av att utarbeta specifika protokoll för olika arter och raser som utvärderas med elektroretinografi, eftersom det finns stora strukturella och

funktionella skillnader, framförallt mellan djurslag och kanske även mellan raser, då det gäller framförallt fotoreceptorerna i retina. Det är dessutom viktigt att ta fram normalvärden för djur inom samma ras- och åldersgrupp genom användandet av standardiserad metodik; normalvärden för olika raser kan endast tas fram om ERG-apparatur, anestesimetodik samt det specifika undersökningsprotokollet är standardiserat. Endast ett fåtal protokoll finns framtagna inom veterinärmedicinen och de som finns används inte alltid (Narfström, personligt meddelande, 2008). Detta gör att det finns en risk att oftalmologer inom veterinärmedicinen använder detta utomordentliga diagnostiska redskap på ett felaktigt sätt (Ofri, 2002) eller inte utnyttjar det till fullo.

Syftet med denna studie var att utföra elektrofysiologiska undersökningar på ögat hos hund för att utreda vilka skillnader det finns mellan normala ERG-svar från friska medelålders hundar av 3 olika hundraser samt se om det är möjligt att ta fram normalvärden för dessa. Denna typ av jämförelser finns ej redovisade inom veterinärmedicinen idag.

MATERIAL OCH METODER

Djurgrupp

Hundägare till studien valdes ut från patientunderlaget på Näset Veterinären i Höllviken. Hundarna valdes ut med avseende på ras och ålder samt kriteriet att de inte fick ha några tidigare dubbelsidiga diagnostiserade ögonsjukdomar. Ägarna fick information per telefon angående studien och fick förfrågan om att delta. Ägarna fick mer information på kliniken angående studien och fick sedan ge sitt medgivande till hundens medverkan i studien. Etiskt tillstånd hade beviljats innan studien påbörjades. Hundarna utsattes inte för onödigt lidande i samband med studien

En klinisk undersökning genomfördes av 27 hundar på djurkliniken för att utesluta hundar med symtom på sjukdomar och/eller skador som kunde ha betydelse för studien. Därefter genomgick de en speciell ögonundersökning med spaltlampa och med indirekt oftalmoskop, för att inte få med några hundar med iakttagbara ögonsjukdomar. De sistnämnda 2 undersökningarna utfördes efter dilatation av pupillerna med pupillvidgande medel (Mydriacyl, Chauvin, 1%, ögondroppar, Novartis Ophtalmics, Täby, Sverige).

En av hundarna utgick på grund av förändringar på näthinnan som påvisades vid den speciella ögonundersökningen. Det kunde inte uteslutas att dessa förändringar skulle kunna ha påverkan på den planerade ERG-undersökningen.

I den slutgiltiga studien ingick tjugosex privatägda hundar av tre olika hundraser, nämligen Labrador Retriever (LR, 6 hundar), Engelsk Springer Spaniel (ESS, 11 hundar) och Chinese Crested Dog (CCD, 9 hundar). Samtliga hundar var inom åldersintervallet 4-8 år eftersom PRA vanligtvis debuterar vid 2-5 års ålder (Ofri, R. 2002) och vi ämnade att ha en grupp hundar som vi genom ögonundersökning med oftalmoskop kunde bedöma vara friska med stor sannolikhet. Både okastrerade och kastrerade tikar och hanhundar användes i försöket.

Mätningarnas utförande

Hundarna sederades med medetomedin (Domitor vet. 1mg/ml, iv, injektionslösning, Orion, Animal Health, Sollentuna, Sverige) intravenöst i vena cephalica. Kliniskt påverkar medetomedin retinasvaret endast minimalt vilket gör att medetomedin är ett preparat som kan användas i samband med ERG-undersökningar (Norman et al, 2008). Iterering utfördes vid behov med samma substans som ovan.

Patienterna placerades på ett höj- och sänkbart bord liggandes på bröstet. Ögat lokalbedövades med Tetrakain Chauvin (Tetrakain, 1%, ögondroppar, Novartis Ophthalmics, Täby). En ögonlockshållare användes för att hålla isär övre och nedre ögonlocken och möjliggöra maximalt ljusinsläpp till retina. Jordelektroden placerades vid crista nuchae, referenselektroden 2-4 cm temporalt om laterala ögonvinkeln vid öronbasen och den aktiva kontaktlinselektroden på cornea i enlighet med allmänna riktlinjer (Komáromy et al, 2002, Mentzer et al, 2005,). Metylcellulosa 2,5% (Gonak™, Akorn, Inc., Buffalo Grove, IL) fungerade som ögondroppar och ledningsmedium för kontaktlinselektroden. Efter det att elektrodena placerats påbörjades undersökningen. Elektroretinografi utfördes på höger öga på samtliga hundar ingående i studien.

Utrustning för stimulering och registrering

En monopolar kontaktlinselektrod (ERG-jet, Nicolet Instruments, Madison, WI, USA) användes. Denna typ av elektroder är säkra, pålitliga och enkla att använda på hund och katt (Gelatt, 2007). Subdermala platinanålelektroder (FD-E2-24, Grass Technologies, Astro-Medical, Inc., West Warwick, RI, USA) användes som referens- respektive jordelektroder.

Under försöken användes Handheld Multispecies ERG (HMsERG) Modell 1000 (RetVetCorp, Inc., Colombia, MO, USA). Apparaten har en liten helfältsstimulator (mini-Ganzfeldt) som ger en homogen retinal stimulering (Narfström et al, 1995).

Impedansen mättes för att säkerhetsställa att elektrodena, framförallt jord- och referenselektrodena, var i god kontakt med vävnaden. Vid samtliga försök låg impedansen under 5kΩ.

Vid försöken användes ett standardiserat protokoll: ERG Dog Protocol (Narfström et al, 2002), som finns till HMsERG-apparaturen (se figur 2). Detta protokoll rekommenderas av The European College of Veterinary Ophthalmology (ECVO) för användning i samband med objektiv utvärdering av retinafunktion hos hund vid undersökning med tanke på ärftliga näthinnesjukdomar.

Sammanfattning av det standardiserade protokollet som användes vid studien:

1. Hunden förbereds för ERG i ett ljust rum.

2. Hunden mörkeradapteras under 20 minuter medan stavfunktionen och den dynamiska mörkeradaptionen utvärderas var fjärde minut (4 (S1), 8 (S2), 12 (S3), 16 (S4) och 20 (S5) minuter) med ljus av låg ljusintensitet.
3. Därefter testas den blandade stav- och tappresponsen dels med standard stimuli och dels med stimuli av hög ljusintensitet (Std Rods & Cones och Hi-Int. Rods & Cones).
4. Därefter testas tappresponsen efter 10 minuters ljusadaption (Cones) med standard ljusintensitet.
5. Därefter testas fr.a. tappresponsen på ett snabbt blinkande ljus, sk flicker (FL).

No. 2 - Protocol Type - Dog Diagnostic - Light adapted patient. Turn off the room light when starting the Session (S0)

Step	ERG Test Sessions	Flash Intensity Log	mcd.s/m ²	Number of Flashes Avg'd	Interval Seconds	Time Req. Seconds	Elapsed Time Seconds
S0	1 st Step of Dark Adaptation Cycle					240	240
S1	Rods during 1 st DA	-2.5	10	10	2	18	258
S2	2 nd DA					240	498
S3	Rods at end of 2 nd DA	-2.5	10	10	2	18	516
S4	3 rd DA					240	756
S5	Rods at end of 3 rd DA	-2.5	10	10	2	18	774
S6	4 th DA					240	1014
S7	Rods at end of 4 th DA	-2.5	10	10	2	18	1032
S8	5 th DA					240	1272
S9	Rods at end of 5 th DA	-2.5	10	10	2	18	1290
S10	Delay					2	1292
S11	Std. Rods & Cones	0	3000	4	10	30	1322
S12	Delay					30	1352
S13	Hi-Int. Rods & Cones	0.5	10000	4	20	60	1412
S14	BG Adaptation (Remains ON for remaining testing)	1	30000 (mcd)	BG		600	2012
S15	Cones w/ BG	0	3000	32	0.5	15.5	2027.5
S16	Delay w/ BG					2	2028.5
S17	Flicker w/ BG	0	3000	128	0.032	4.1	2032.6
Total Lapsed Time in Minutes							33.81

Figur 2. Detaljer kring det testprotokoll som användes till de 26 hundarna som ingick i ERG-studien. Ljusstimuleringens intensitet i mcd.s/m², antalet ljusstimuli som medelvärdesbildats, tiden mellan ljusstimuli och den aktuella tid som varje och de sammanlagda momenten tar framgår av tabellen.

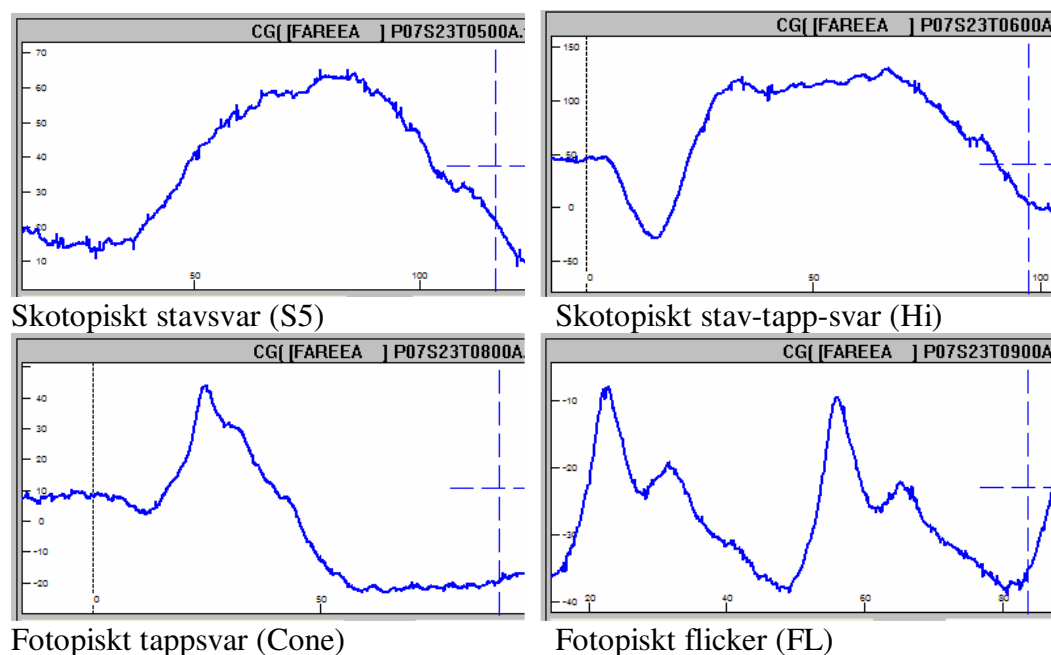
Insamling och utvärdering av resultat

Samtliga mätvärden samlas på ett datakort i HM_sERG:n. Data från kortet förs över till en persondator för lagring, bearbetning och utskrift. Samtliga ERG-kurvor analyseras med tanke på amplituder och implicitider. Mätvärden förs in i Microsoft Office Excel där medelvärden, spridning, medianvärden samt 5:e och 95:e percentilerna räknas ut.

RESULTAT

Rasindelad översikt

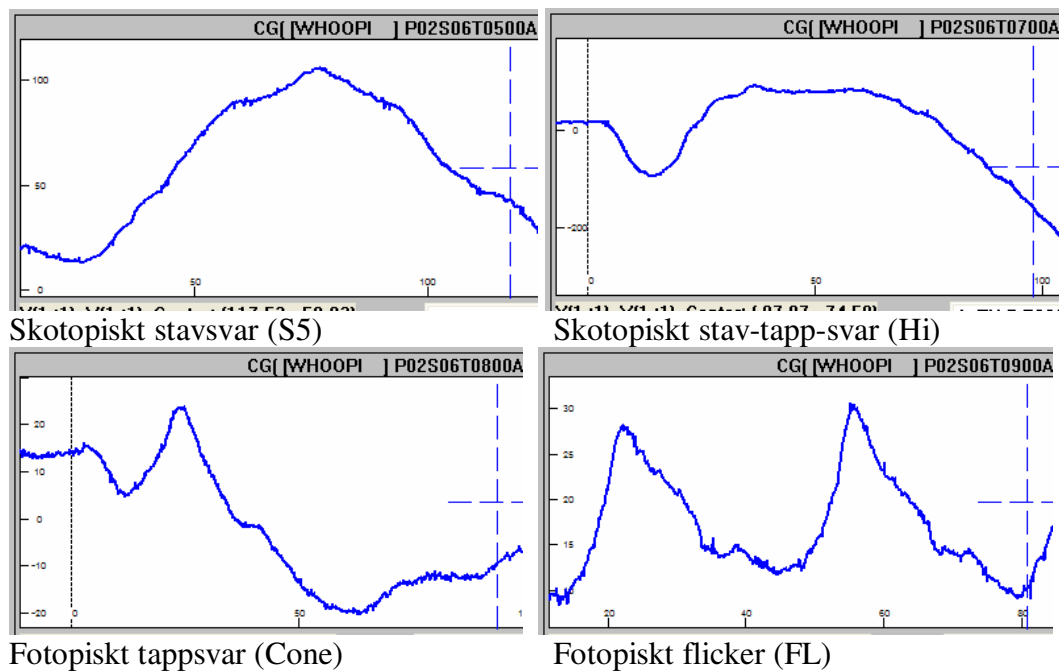
Labrador Retriver



Figur 3. Exempelkurvor från en Labrador Retriever som visar på skillnaderna i kurvor som uppkommer av de olika typerna av ljusstimuli.

b-vågorna vid S5 hos LR ligger jämfört med de andra två raserna relativt lågt och når i genomsnitt en maxamplitud på 73 μV. Implicitiden ligger i genomsnitt strax över 70 ms vilket är jämförbart med de övriga två raserna. Vid det kombinerade stav-tapp-svaret (Hi) ses en relativt grund a-våg som ligger i genomsnitt på 100 μV och därefter en tydlig b-våg som når en genomsnittsamplitud på 185 μV, vilket är lägre än svaren hos de båda andra raserna. Hos LR är denna b-våg i de flesta fall relativt bred och flat. På tappsvaret ses en a-våg men med betydligt lägre amplitud än vid det blandade svaret och också en b-våg som är mer distinkt och spetsig men med lägre amplitud än vid det blandade svaret. Labrador Retriever tycks också ha en jämförelsevis låg a-vågsamplitud jämfört med de andra raserna. Slutligen ser man vid flicker-testet en återkommande b-våg efter varje ljusstimulering som ligger i genomsnitt på 23 μV, vilket är lägre än hos ESS men högre än hos CCD (se figur 3).

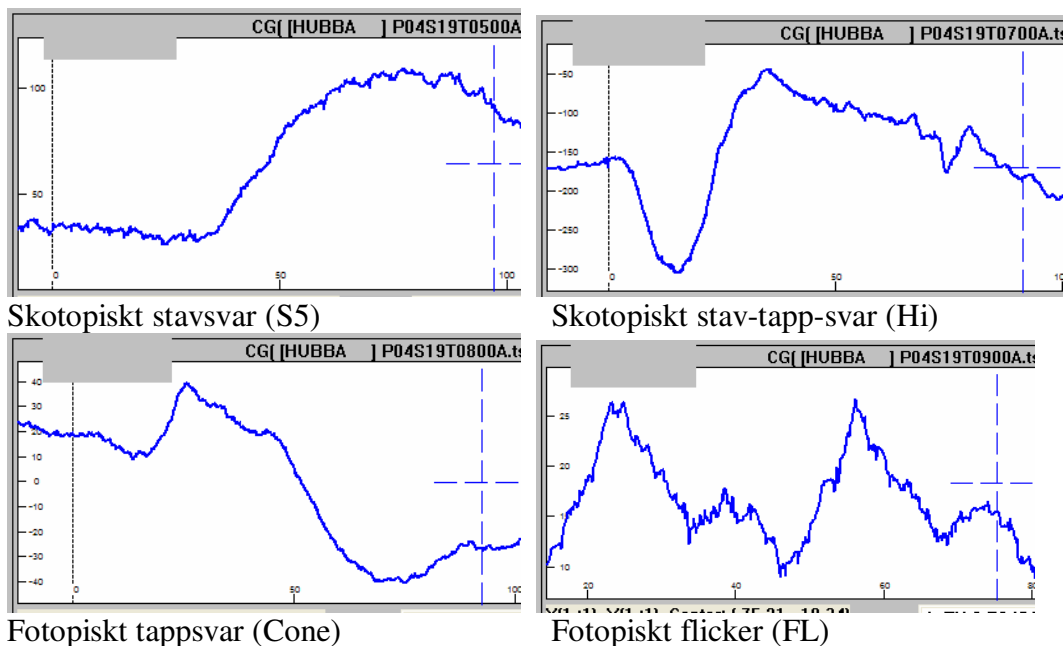
Engelsk Springer Spaniel



Figur 4. Exempelkurvor från en Engelsk Springer Spaniel som visar på skillnaderna i kurvor som uppkommer vid de olika typerna av ljusstimuli.

Hos ESS ses i genomsnitt en relativt hög b-vågsamplitud vid S5, på $123\mu\text{V}$, detta är betydligt högre än hos de båda andra raserna. På det blandade svaret ser man oftast en tydlig a-våg med en amplitud på $155\mu\text{V}$ därefter ses, precis som på LR, en relativt bred och flat b-våg som ligger på $230\mu\text{V}$ i amplitud. På tapp-svaret ses en tydlig a-våg följt av en likaledes distinkt och spetsig b-våg. På flicker ses tydliga b-vågor som svar på ljusstimulus med en genomsnittlig amplitud på ca $32\mu\text{V}$ (se figur 4).

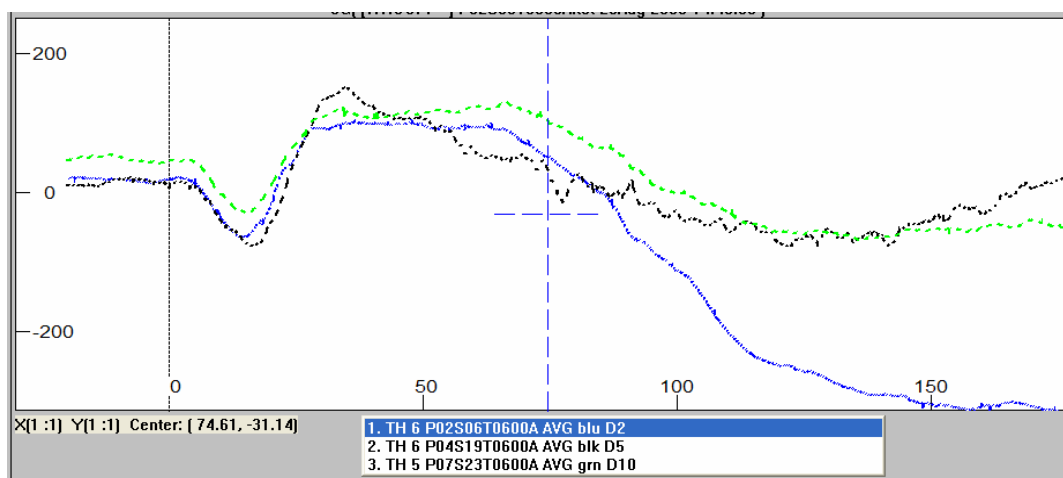
Chinese Crested Dog



Figur 5. Exempelkurvor från Chinese Crested Dog som visar på skillnaderna i kurvor som uppkommer vid de olika typerna av ljusstimuli.

Chinese Crested Dog har vid stavsvaret en b-våg som ligger på $88\mu\text{V}$ i amplitud. På det blandade svaret ser man överlag en relativt hög b-vågsamplitud och då också en hög a-vågsamplitud. Dessa båda värden är väldigt lika de värden man ser hos ESS. b-vågsformen tycks i de flesta fall vara spetsigare än hos de övriga två raserna. Chinese Crested Dog har både vid det blandade svaret och vid tappsvaret en något fördröjd respons på ett givet ljusstimuli vilket ger något längre a-vågsimplicitider jämfört med de övriga två raserna, vilket dock är marginellt. På tappsvaret ses både en distinkt a- såväl som b-våg. Flicker-svaret har en genomsnittsamplitud på $15\mu\text{V}$, vilket är ett lågt värde jämfört med de andra två raserna (se figur 5).

Kurvformer



Figur 6. Jämförande bild med normalkurvor från de tre olika raserna. Grön (streckad linje) – LR, Blå (heldragen linje) – ESS samt Svart (prickad linje) – CCD

Kurvformen skiljer sig något i de flesta fall mellan ESS och LR å ena sidan och CCD å andra sidan. Engelsk Springer Spaniel och LR tycks ha en kurvform med en något bredare och flatare b-våg, medan CCD har en något toppigare och brantare b-våg (se figur 6).

Amplitud- och implicittidsöversikt

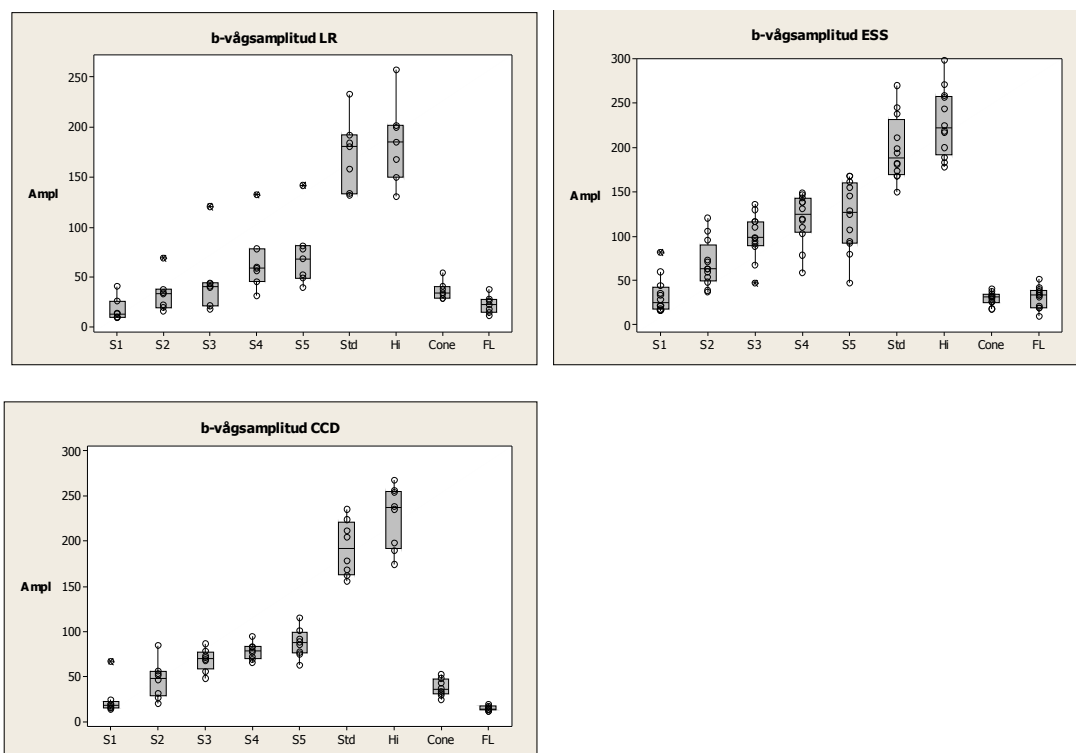
b-vågsamplitud

Tabell 1. Erhållna *b*-vågsamplituder från ERG-svar (S1, S2, S3, S4, S5, Std, Hi, Cone, FL) (minimum, median och maximum) från alla tre undersökta raser

	LR			ESS			CCD		
	Min	Med	Max	Min	Med	Max	Min	Med	Max
S1	10,0	13,7	41,0	15,8	25,9	81,7	14,1	18,3	67,7
S2	16,5	33,7	69,0	37,0	63,3	121,0	21,0	49,1	84,7
S3	17,6	40,6	120,7	47,1	98,4	136,4	48,7	70,2	87,2
S4	31,6	59,1	132,9	58,8	125,0	148,9	66,5	79,1	95,4
S5	40,1	68,3	142,1	47,9	127,0	167,6	63,3	87,9	116,3
Std	132	180,7	232,9	150,1	187,9	270,1	156,3	192,1	236,0
Hi	131,1	185,5	257,5	177,9	221,6	298,3	174,5	237,8	268,3
Cone	28,9	34,5	55,1	18,1	32,1	41,1	25,0	35,9	52,3
FL	11,9	22,2	38	9,6	34,1	52	12,7	14,9	20,0

Tabell 2. Statistik från erhållna *b*-vågsamplituder från ERG-svar (S1, S2, S3, S4, S5, Std, Hi, Cone, FL) (5% percentil, medelvärde, standardsvvikelse och 95% percentil) från alla tre raser

	LR				ESS				CCD			
	5%	m	sem	95%	5%	m	sem	95%	5%	m	sem	95%
S1	10,2	19,3	5,3	36,8	15,9	33,3	6,7	71,1	14,6	28,0	7,2	60,1
S2	17,3	27,4	4,0	37,0	38,1	70,8	8,5	113,6	23,2	50,0	8,5	79,4
S3	18,6	34,7	5,3	44,6	57,4	96,2	7,4	123,0	51,3	72,8	6,1	95,2
S4	36,3	55,2	7,0	73,7	69,1	117,1	8,8	146,2	67,7	84,6	7,3	115,5
S5	42,3	61,7	7,5	80,5	86,3	129,5	10,2	167,4	67,7	90,4	8,4	125,1
Std	132,4	163,7	11,9	190,8	158,6	210,5	14,4	281,1	158,3	192,9	11,5	232,0
Hi	135,8	172,6	12,6	200,9	186,0	243,1	13,3	307,0	180,1	227,3	13,1	264,0
Cone	29,0	34,0	2,2	40,1	18,4	31,9	3,6	50,4	26,8	38,0	3,6	51,1
FL	12,9	22,4	4,2	36,5	19,2	36,6	5,0	63,1	12,7	15,5	0,9	19,1



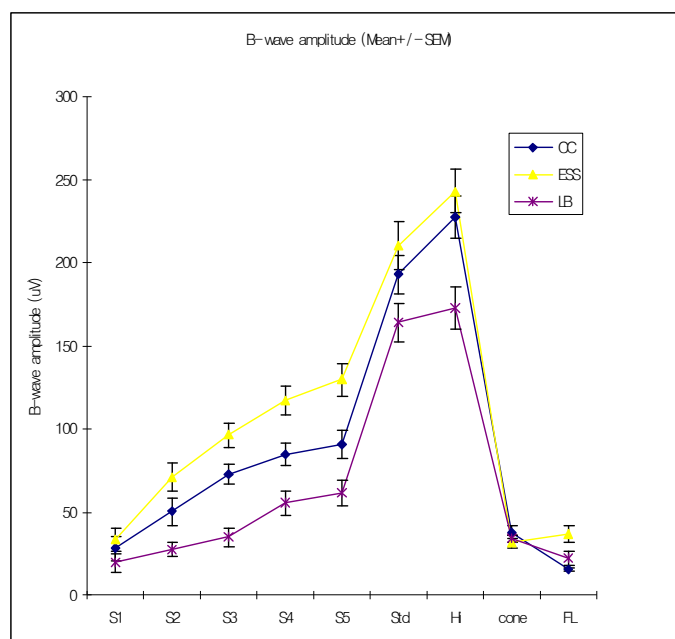
Figur 7. Erhållna b-vågsamplituder från samtliga 3 undersökta raser. Varje boxplot visar samtliga individuella värden samt medianvärden och kvartiler.

Genom studie av stavsvaret efter mörkeradaptationen (vid S5) ses skillnader mellan raserna. Medianamplituden hos ESS ligger 87% högre än hos LR och 44% högre än hos CCD.

När man jämför det blandade stav- och tappsvaret, som mäts vid Std och Hi, har åter ESS och CCD betydligt högre värden än LR. Medelvärdet hos ESS ligger 40% högre än LR och hos CCD 31% högre än LR.

Vid studie av flickersvaret ses återigen att ESS har det högsta medianvärdet. Det är en tydlig skillnad mellan raserna där ESS ligger 55% högre än LR och 126% högre än CCD. (se figur 7 samt tabell 1 & 2).

Genom studie av tappsvaret ses mycket likartade värden på samtliga raser. Det varierar endast 12% mellan CCD, som har det högsta medianvärdet, och ESS som har det lägsta (se figur 8).



Figur 8. *b*-vågsamplituden (medelvärde och SEM) ses här för de olika raserna.

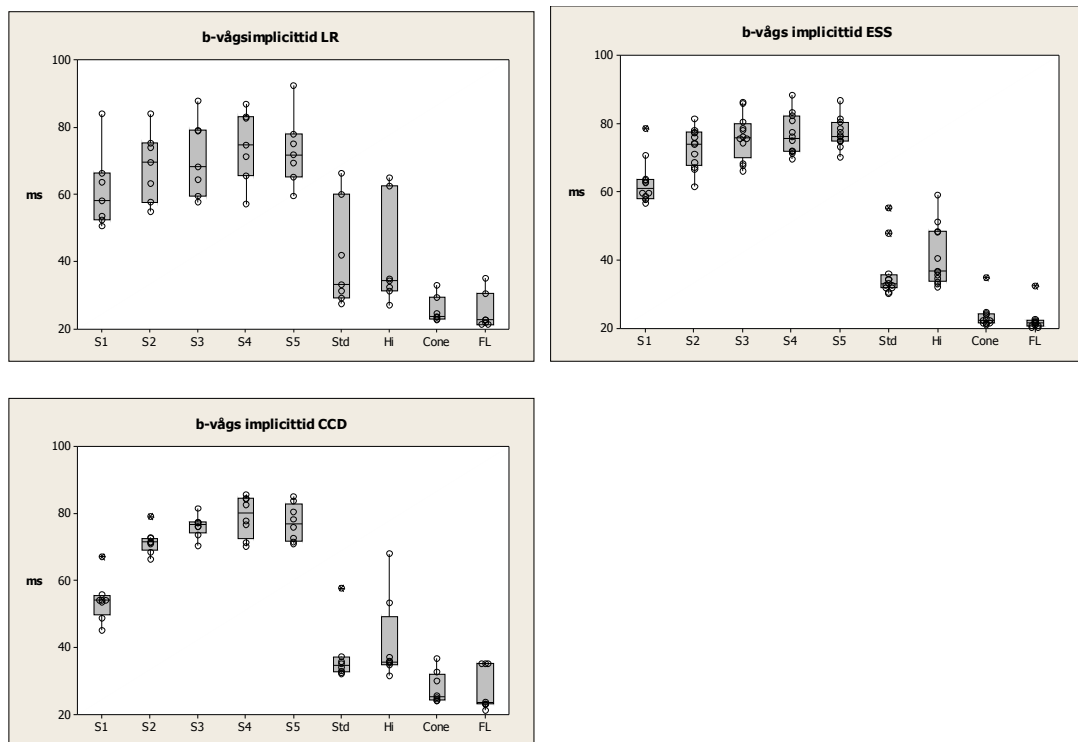
***b*-våg implicittid**

Tabell 3. Erhållna *b*-vågsimplicitider från ERG-svar (S1, S2, S3, S4, S5, Std, Hi, Cone, FL) (minimum, median och maximum) från alla tre undersökta raser

	LR			ESS			CCD		
	Min	md	Max	Min	md	Max	Min	md	Max
S1	50,7	58,2	83,9	56,6	61,1	78,5	45,3	54,3	67,3
S2	55,0	69,7	83,9	61,5	74,1	81,4	66,5	71,4	79,2
S3	57,7	68,2	87,9	66,0	75,9	86,1	70,4	76,7	81,6
S4	57,1	74,7	87,1	69,6	75,5	88,4	70,1	80,2	85,7
S5	59,7	71,9	92,5	70,1	76,2	86,6	71,1	77,1	85,2
Std	27,7	33,3	66,5	30,2	33,3	55,2	32,1	34,6	57,6
Hi	27,1	34,4	65,1	32,1	36,7	59,1	31,6	35,8	68,0
Cone	22,6	23,9	33,1	21,0	22,5	34,8	24,1	25,4	36,9
FL	21,4	22,6	35,2	20,4	21,6	32,5	21,3	23,6	35,3

Tabell 4. Statistik från erhållna b-vågsimplicitider från ERG-svar (S1, S2, S3, S4, S5, Std, Hi, Cone, FL) (5% percentil, medelvärde, standardsvvikelse och 95% percentil) från alla tre undersökta raser

	LR				ESS				CCD			
	5%	m	sem	95%	5%	m	sem	95%	5%	m	sem	95%
S1	51,2	60,9	5,6	79,5	57,1	62,9	2,1	74,7	46,5	54,2	2,4	63,3
S2	55,7	69,3	5,0	81,8	67,0	73,3	1,5	79,8	67,2	71,7	1,4	77,0
S3	58,2	69,4	5,3	85,6	70,2	77,6	1,8	86,1	71,5	76,2	1,2	80,1
S4	59,2	74,5	5,3	86,1	70,7	77,6	1,8	85,8	70,5	79,1	2,3	85,3
S5	61,1	72,8	5,1	88,9	74,0	77,7	1,2	83,9	71,2	77,3	2,1	84,7
Std	28,1	42,8	7,5	64,9	31,3	36,4	2,5	51,6	32,3	37,2	3,2	50,5
Hi	28,2	42,2	7,6	64,5	32,6	41,4	2,8	55,1	32,8	41,5	4,8	63,0
Cone	22,7	26,1	1,9	32,2	21,2	22,6	0,4	24,7	24,1	27,9	1,8	35,4
FL	21,4	25,5	2,6	34,0	20,4	21,4	0,2	22,6	21,9	27,6	2,4	35,2

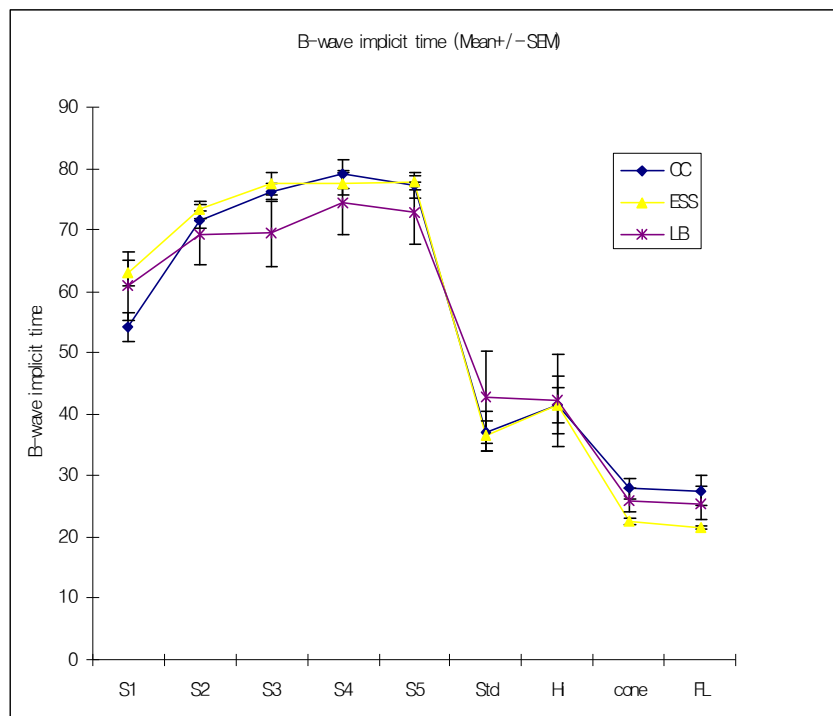


Figur 9. Erhållna b-vågsimplicitider från samtliga 3 undersökta raser. Varje boxplot visar samtliga individuella värden samt medianvärden och kvartiler.

När man jämför resultaten av det blandade (stav-tapp) svaret ses att implicittiden ligger på 27,1-68,0 ms hos alla tre undersökta raser.

Tappsvaret tycks inte variera speciellt mycket mellan raserna. Genom studier av tappsvaret ses att det ligger mellan de faktiska värdena 21,0–34,8 ms och flickersvaret mellan 20,4 och 35,3 ms (se figur 9 samt tabell 3 & 4).

b-vågornas implicittider hos de olika raserna är mycket likartade. Det faktiska värdet av implicittiden vid mörkeradaptationen ligger inom intervallet 45,3-92 ms för samtliga raser (se figur 10).



Figur 10. b-vågsimplicitid (medelvärde och SEM) ses här för de olika raserna.

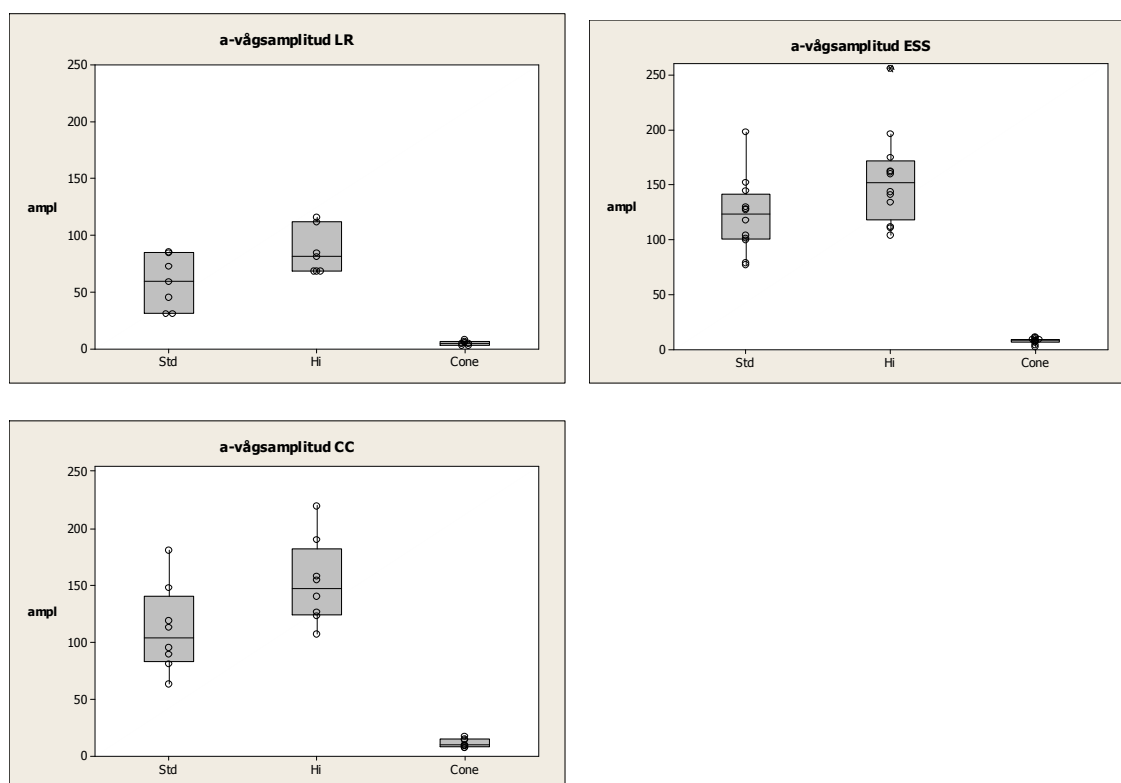
a-vågs amplitud

Tabell 5. Erhållna a-vågssamplituder från delar av ERG-svaret med a-vågor (Std, Hi och Cone) (minimum, 5% percentil, median, medelvärde, 95% percentil och maximum) från alla tre undersökta raser

	LR			ESS			CCD		
	Min	Median	Max	Min	Median	Max	Min	Median	Max
Std	31,6	72,5	168,7	77,1	122,8	198,2	63,5	104,1	181,0
Hi	68,7	84,9	174,6	104,1	151,8	255,6	107,6	147,2	219,4
Cone	3,2	5,8	10,1	3,0	8,4	12,1	7,5	10,0	17,8

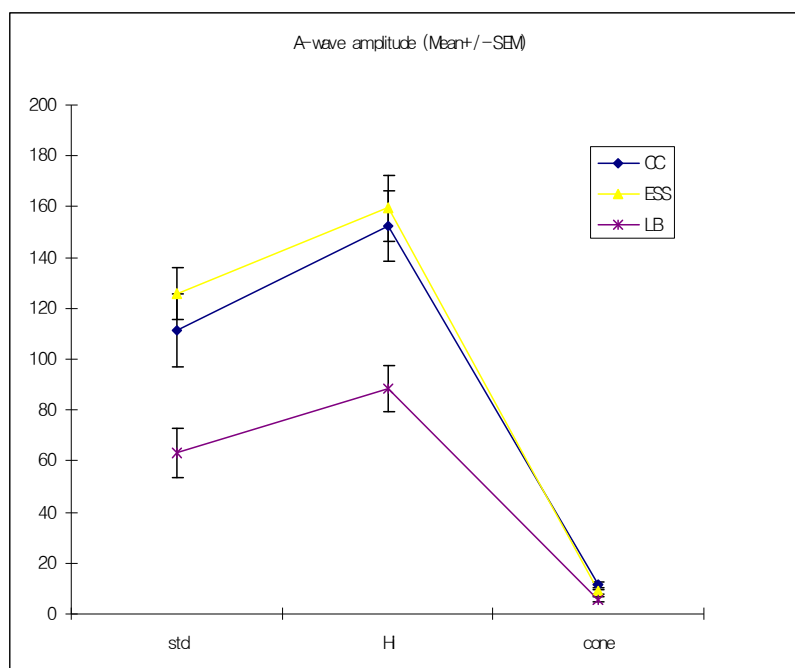
Tabell 6. Statistik från erhållna a-vågsamplituder från delar av ERG-svaret med a-vågor (Std, Hi och Cone) (5% percentil, medelvärde, standardsvvikelse och 95% percentil) från alla tre raser

	LR				ESS				CCD			
	5%	m	sem	95%	5%	m	sem	95%	5%	m	sem	95%
Std	35,1	63,2	9,7	85,4	89,6	125,9	10,1	175,2	69,6	111,5	14,4	169,3
Hi	68,8	88,6	9,2	115,0	111,5	159,4	12,9	225,8	113,0	152,4	14,0	209,1
Cone	3,7	5,7	0,8	7,8	4,8	9,0	0,8	12,3	7,6	11,5	1,4	17,0



Figur 11. Erhållna a-vågsamplituder från de 3 undersökta raserna. Varje boxplot visar samtliga individuella värden samt medianvärden och kvartiler.

Vid studie av a-vågsamplituden från det blandade svaret ses tydligt att ESS och CCD har de högsta värdena, som ligger mycket lika mellan raserna. Engelsk Springer Spaniel ligger endast marginellt (3,4%) högre än CCD. Jämför man detta med LR, som har en betydligt lägre amplitud, så ligger ESS 79% högre än LR. På tappsvaret ligger CCD 18% högre än ESS och 67% högre än LR (se figur 11 & 12 samt tabell 5 & 6).



Figur 12. a-vågsamplituden (medelvärde och SEM) ses här för varje ras.

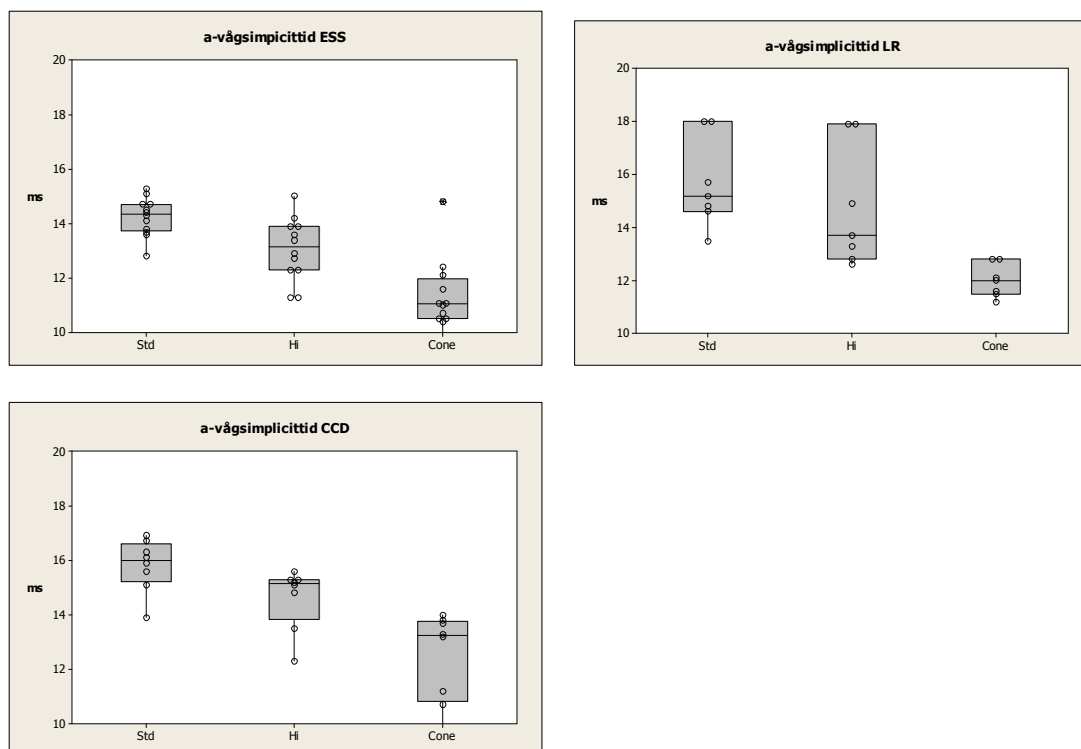
a-vågs implicittid

Tabell 7. Erhållna a-vågsimplicitider från ERG-svaret med a-vågor (Std, Hi och Cone) (minimum, 5% percentil, median medelvärde, 95% percentil och maximum) från de tre undersökta raserna

	LR			ESS			CCD		
	Min	Median	Max	Min	Median	Max	Min	Median	Max
Std	13,5	14,8	18,0	12,8	14,4	15,3	13,9	16,0	16,9
Hi	12,5	13,3	17,9	11,3	13,2	15,0	12,3	15,2	15,6
Cone	11,2	12,0	12,8	9,4	11,1	14,8	9,7	13,3	14,0

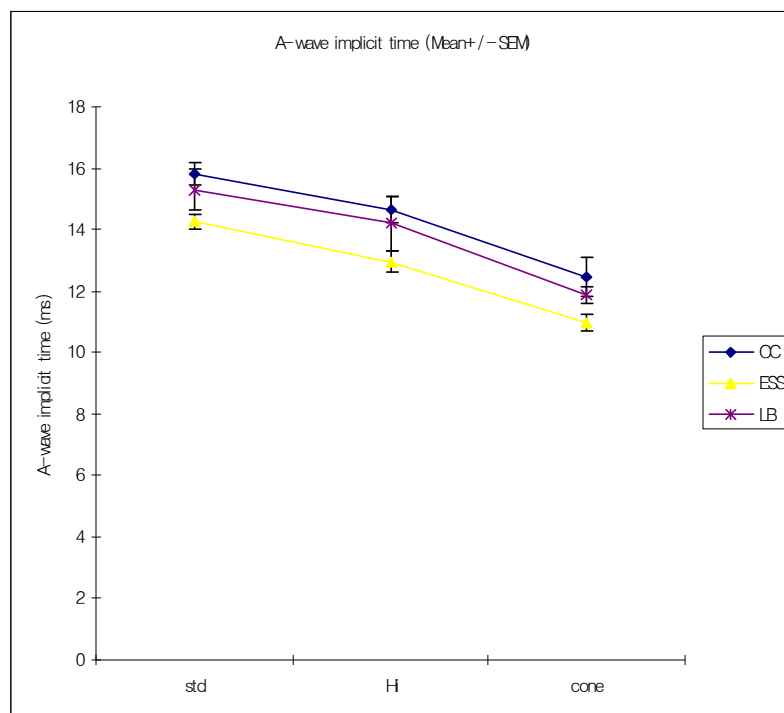
Tabell 8. Statistik från erhållna a-vågsimplicitider från ERG-svar (S1, S2, S3, S4, S5, Std, Hi, Cone, FL) (5% percentil, medelvärde, standardsvikelse och 95% percentil) från alla tre raser

	LR				ESS				CCD			
	5%	m	sem	95%	5%	m	sem	95%	5%	sem	m	95%
Std	13,8	15,3	0,7	17,4	13,2	14,3	0,2	15,2	14,4	0,4	15,8	16,8
Hi	12,7	14,2	0,9	17,2	11,3	13,0	0,4	14,5	12,8	0,4	14,6	15,5
Cone	11,3	11,9	0,3	12,6	9,9	11,0	0,3	12,3	10,1	0,6	12,5	14,2



Figur 13. Erhållna a-vågsimplicittider från de 3 undersökta raserna. Varje boxplot visar samtliga individuella värden samt medianvärden och kvartiler.

Vid jämförelse av implicittiden för a-vågen ses att CCD, för det blandade svaret, har en något längre implicittid än de övriga två raserna vilka ligger relativt lika, medan ESS ligger något under de övriga två raserna (se figur 13 & 14 samt tabell 7 & 8).



Figur 14. a-vågsimplicittiden (medelvärde och SEM) för de 3 olika raserna.

DISKUSSION

Genom att använda ett förutbestämt protokoll, samma ERG-apparatur och samma typ av sedering på samtliga hundar i försöket har man standardiserat försöket i mesta möjliga mån. Under dessa standardiserade förhållanden kan klara olikheter i ERG-kurvan påvisas hos de olika hundraserna.

Innan mörkeradaptionen påbörjades förbereddes hundarna i normalt rumsljus. Efter mörkläggnings testades stavfunktionen med svaga ljusblixtar var fjärde minut under de 24 minuter som mörkeradaptionen pågick. Tabell 1 och 2 visar att b-vågsamplituden ökar under hela mörkeradaptionen. Endast en marginell ökning mellan värdena på S4 och S5 påvisades vid denna undersökning och man kan därför anta att mörkeradaptationen är i det närmaste fullständig efter 20 minuter hos dessa hundar. Detta har också konstaterats i samband med ett annat examensarbete vid SLU (Bäckström, 2005).

Det är viktigt att minimera olika typer av störningar som kan ge ett mer eller mindre svåravläst ERG. Till exempel kan elektriska störningar från omgivningen ge störningar på ERG-svaret. Även en dåligt sederad hund kan orsaka problem vid ERG-undersökningar pga muskelryckningar och därmed störningar i ERG-svaret. Andra orsaker till problem vid ERG-undersökningar kan vara trasiga elektroder eller smuts på kontaktlinselektroden. Det är därför viktigt att noggranna rutiner följs i samband med ERG-undersökningar för att tillförlitliga svar ska kunna erhållas, såsom rengöring av elektroder efter varje ERG-undersökning, en tillräckligt djup och jämn anestesi för den undersökta hunden samt urkoppling av störande elektriska apparater i undersökningsrummet.

Stora skillnader sågs hos ERG-svaren från de 3 olika raserna. Skillnader i amplitud, ffa mellan LR och ESS, sågs för b-vågen vid både stavsvaret och det blandade svaret. Detta innebär att hundar med relativt snarlik anatomi vad gäller kroppsstorlek och skullform inte nödvändigtvis har likartade ERG-svar. Även kurvformen varierade mellan raserna där b-vågen syntes vara bredare och flatare hos LR och ESS medan den hade en spetsigare form hos CCD. Här hade man kunnat tänka sig att skullformen vore avgörande men för att kunna göra en sådan bedömning måste fler hundar undersökas och hundar av olika raser med extrema anatomiska skillnader borde ingå i en sådan studie. Det är dock sannolikt att det finns ett visst samband mellan skullform och ERG svar. Ett klart samband mellan nosens längd och gangliecellernas distribution har tidigare beskrivits i litteraturen (McGreevy et al, 2004).

Den sk. flicker-stimuleringen utvärderar ffa tappresponsen i näthinnan. Även här sågs stora skillnader mellan raserna.

Resultaten visar att implicittiden för b-vågen är likartad mellan de tre raserna vilket tyder på att tiden det tar för retinacellerna att svara på ett ljusstimulus är relativt oberoende av ras. De skillnader man ser under mörkeradaptationen kan, precis som b-vågsamplituden, bero på de ljusförhållanden som hunden vistats i

före undersökningens början. Detta faktum understryker vikten av att inte bara använda samma protokoll och typ av sedering/narkos utan att det kan vara av vikt att låta hundarna adapteras i en viss ljusnivå innan ERG-undersökningen påbörjas. Detta låter sig till exempel göras genom att sätta hundarna i ett rum inomhus på kliniken c:a en timma innan undersökningen påbörjas.

Eftersom b-vågsamplituden är högre i jämförelse med a-vågsamplituden vid normalt ERG-svar hos hund är det oftast b-vågsamplituden som utvärderats vid kliniska ERG-undersökningar. Dock är det så att a-vågsamplituden avspeglar den direkta aktiviteten i själva fotoreceptorn. Förhållandevis höga a-vågsamplituder kan erhållas om tillräckligt starkt ljus används vid stimulering. Mycket starka ljusstimuli ($\geq 10 \text{ cd.s/m}^2$) har därför börjat användas allt mer vid ERG-undersökningar den senaste tiden (Miyake et al, 2008, Vaegan & Narfström, 2008). Vid föreliggande försök användes stark ljusstimulering (10 cd.s/m^2) och då sågs, på det skotopiska blandade svaret, en kraftig skillnad mellan CCD och ESS å ena sidan och LR å andra sidan.

SLUTSATS

Vid denna studie bestående av 26 hundar av raserna Labrador Retriever, Engelsk Springer Spaniel och Chinese Crested Dog sågs, trots det begränsade underlaget, klara likheter inom raser likaväl som klara olikheter mellan raserna. Det kan finnas samband mellan anatomiska detaljer och ERG-kurvans form, faktorer som kan vara intressanta att studera vidare i framtiden.

Det är av stor vikt vid användandet av ERG som diagnostisk metod att ta fram normalkurvor för olika raser och åldersgrupper eftersom dessa skiljer sig åt framförallt beträffande ERG-kurvans utseende och a- och b-vågs amplituder. Genom noggranna ERG-undersökningar är det möjligt att ta fram normalvärden enligt ovan om likartade yttre betingelser föreligger såsom användandet av standardiserad apparatur, anestesi metodik samt protokoll.

TACK

Ett stort tack vill författaren rikta till alla som på ett eller annat sätt gjort den här studien möjligt att genomföra!

Kristina Narfström, Karin Hultin Jäderlund, Manbok Jeong, alla hundar med hundägare, personalen på Näset Veterinären, Josefin Hållbus, Erik Jergil, Ebba Suneson m.fl.

LITTERATURFÖRTECKNING

Bäckström, A. 2005, Upprepade ljusstimuli orsakar interferens i mörkeradapterade elektroretinogram hos hund: en utvärdering av några av European College of Veterinary Ophthalmologys rekommendationer för elektroretinografi på hund. Examensarbete Veterinärprogrammet, SLU, 2005:4

Dawson, W.W och B. Kommonen 1995, The late positive retinal potential in dogs. Exp. Eye Res. 60(2): 173-179.

- Gelatt, K.N. 2007, Vet Ophthalmol 4th edition, Blackwell Publishing: Section I: Basic Vision Sciences; 1-183
- Gouras, P. 1970, Electrorretinography: some basic principles. Invest. Ophthalmol., 9(8): 557-569.
- Komáromy, A.M. et al. 2002, Technical issues in electrodiagnostic recording. Vet.Ophthalmol. 5(2): 85-91.
- Lam, B.L. 2005, Electrophysiology of Vision, Taylor & Francis, FL
- Marmor M.F, Holder G.E, Seeliger M.W, Yamamoto S. 2004: Standard for clinical electroretinography (2004 update), Doc Ophthalmol. 108:107-114
- McGreevy P., Grassi T.D. och Harman A.M, A strong correlation exists between the distribution of retinal ganglion cells and nose length in the dog. Brain Behav Evol 2004; 63: 13-22
- Mentzer A.E, Eifler D.M, Montiani-Ferreira F, Tuntivanich N, Forcier J.Q, Petersen-Jones S.M. 2005 Influence of recording electrode type and reference electrode position on the canine electroretinogram. Doc Ophthalmol. 111(2):95-106.
- Miyake Y, Brigell M, Fulton A, Holder G.E, Marmor, M. Standard for clinical electroretinography (2008 update). In Press, Doc Ophthalmologica
- Narfström K, Nilsson S.E, Andersson B.E. 1985 Progressive retinal atrophy in the Abyssinian cat: studies of the DC-recorded electroretinogram and the standing potential of the eye. Br J. Ophthalmol. 69:618-623
- Narfström, K. et al. 2002, Guidelines for clinical electroretinography in the dog, Doc. Ophthalmol. 105(2): 83-92
- Narfström K. 2008, Basic Science Retinal Physiology anteckningar till ACVO's Basic Science Course, 2008
- Norman, J.C et al. 2008, Veterinary Ophthalmology, 11(5): 299-305
- Normann, R.A. et al. 1991 Cone Photoreceptor Physiology and Cone Contributions to Colour Vision, The Perception of Colour: 146-161
- Ofri, R., 2002, Clinical electrophysiology in veterinary ophthalmology – the past, the present and future, Doc. Ophthalmol. 104(1):5-16
- Petersen-Jones S. 2000, Development and use of a polymerase chain reaction-based diagnostic test for the causal mutation of progressive retinal atrophy in Cardigan Welsh Corgis, American Journal of Veterinary Research, 61 (7):844-846
- Robson J.G. & Frishman L.J. 1998 Dissecting the dark-adapted electroretinogram. Doc. Ophthalmol. 95:187-215
- Severin, G.A, 1983, Veterinary Ophthalmology Notes, College for Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Colorado State University, Fort Collins, Colorado: 23-24
- Vaegan and Narfström K. 2008, Electrorretinographic diagnosis of feline hereditary rod cone degeneration is most efficient when amax to scotopic I_{max} is the only measure used. In press, Doc Ophthalmol. 117(1): 1-12
- Yanase, J. et al. 1996, Scotopic threshold response of the electroretinogram of dogs, Am. J. Vet. Res. 57: 361-366
- Yu, H.A. et al. 2007, The determination of dark adaptation time using electroretinography in conscious miniature Schnauzer dogs, J.Vet.Sci. 8(4):409-14

KÄLLHÄNVISNING INTERNET

http://www.optigen.com/opt9_test.html (2008-11-10)

<http://www.caninegeneticdiseases.net/PRA/basicPRA.htm> (2008-11-10)